

# Risques infectieux sous anti- TNF alpha

## Premiers résultats de l'enquête RATIO

C. Michelet, D. Salmon, F. Tubach, O. Lortholary, R.  
Leverge, P. Gillet, M. Lemann, H. Bagheri, D. Emilie,  
B. Baldin, J-P Hugot, P. Ravaud, X. Mariette  
pour le groupe RATIO

# Anti-TNF $\alpha$ commercialisés

- **Infliximab (Remicade\*)** : AC monoclonal anti TNFa chimérique (domaines variable murin, constant humain) – perfusion tous les 15 jours puis espacées
- **Etanercept (Enbrel \*)** : protéine de fusion associant 2 récepteurs RII du TNFa à un récepteur Fc humain IgG1- Injection sous-cutanée 1 à 2 fois par semaine
- **Adalimumab (Humira \*)** : AC monoclonal humain anti TNFa – Injection sous-cutanée tous les 15 jours

# Mécanismes d'action de l'infliximab et de l'adalimumab

- Fixation au TNF- $\alpha$  soluble – complexe relativement stable
- Fixation au TNF- $\alpha$  membranaire des LT CD4 Th1, LT DC8+ activés et macrophages activés
- Induction de l'apoptose des cellules exprimant le TNF- $\alpha$  (in vitro en présence de complément)
- Pas de liaison au TNF- $\beta$
- Réduction significative de la résistance de l'hôte à l'infection, en particulier germes intracellulaires

# Mécanisme d'action de l'étanercept

- Fixation au TNF- $\alpha$  et au TNF- $\beta$  soluble
- Liaison réversible

TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH INFLIXIMAB,  
A TUMOR NECROSIS FACTOR  $\alpha$ -NEUTRALIZING AGENT

JOSEPH KEANE, M.D., SHARON GERSHON, PHARM.D., ROBERT P. WISE, M.D., M.P.H., ELIZABETH MIRABILE-LEVENS, M.D.,  
JOHN KASZNICA, M.D., WILLIAM D. SCHWIETERMAN, M.D., JEFFREY N. SIEGEL, M.D., AND M. MILES BRAUN, M.D., M.P.H.

N Engl J Med, Vol. 345, No. 15 • October 11, 2001 •

- 70 tuberculoses / 149.000 patients traités par Infiximab
  - En Fev 2003 : 350 cas confirmés de TB active sur une estimation de 430,000 patients traités dans le monde
- Estimation de l'incidence aux US
  - pour les PR sous anti-TNF => 24,4 / 100.000
  - pour les PR aux US => 6,2 / 100.000 => RR : 4

# Facteurs de risque de tuberculose sous infliximab

- RR x 4 chez les patients atteints de PR et traités par infliximab
- Facteurs de risque :
  - Immunodépression médicamenteuse ou autre
  - Etat débilite (durée de la PR)
  - Age
  - Provenance d'un pays de forte endémicité tuberculose

# Anti-TNF $\alpha$ et Tuberculose

- La prescription des autres anti-TNF $\alpha$  peut être associée à la survenue de tuberculose
  - Infliximab 53,8/100 000 cas de patients traités
  - Etanercept 28,3/100 000 cas de patients traités
  - Adalimumab 27,1/100 000 cas de patients traités
- Particularité de ces tuberculoses
  - Fréquence des formes extrapulmonaires +++
  - Gravité +++ au moins 4/70 décès dus à la tuberculose dans l'article 2001
  - Réactivation de lésions préexistantes +++ (délai de survenue 12 sem)

# Infections opportunistes et anti TNF $\alpha$

<u>Pathogènes</u>	<u>Total</u>	<u>Mortalité</u>
<b>All opportunistic infections</b>	<b>111</b>	<b>33 (29.7%)</b>
Pneumocytose	26	7
Mycobactériose environnementale	11	4
Histoplasmosse	18	5
Listériose	15	3
Aspergillose	10	5
Coccidioidomycose	7	2
Infections à CMV	9	2
Cryptococcose	4	1
Candidose systémique	10	4
Mucormycose	1	0



# RATIO



- Février 2002 : Recommandations françaises validées par l'AFSSAPS

*Joint Bone Spine, 2002: 69, 170-2*

- Mars 2002 : Étude rétrospective française des IO avant les recommandations
- Mars 2003 : Étude physiopathologique évaluant in vitro un test de LPR contre un ag spécifique du BK pour différencier TB et vaccination
- Février 2004 : Observatoire prospectif

# Observatoire : questions posées

- Les recommandations sont-elles efficaces ?
- Quelle est l'histoire naturelle des IO sous traitement ?
- Peut-on reprendre les anti-TNF au décours ?
- Quels sont les facteurs de risque d'apparition d' IO ?
- L'incidence des IO diffère-t-elle selon l' anti-TNF ?
- Quelle est l'incidence des lymphomes ?

# Objectifs de l'observatoire

- 1 - Décrire les infections opportunistes, bactériennes graves et les lymphomes survenant chez les patients traités par anti-TNF  $\alpha$ , leur histoire naturelle et leur évolution
  - ◆→ Registre national :
- 2 - Rechercher les facteurs de risque de survenue de ces affections
  - ◆→ Etude cas témoins
- 3. Déterminer l'incidence de ces affections sous anti-TNF $\alpha$ 
  - ◆→ Etude d'incidence

# « Registre »

- **Méthode :**
  - Mobilisation des centres susceptibles d'initier un traitement par anti-TNF $\alpha$  ou de prendre en charge un malade atteint d'infection opportuniste
  - Déclaration des cas par le clinicien ou le CRPV pendant 2 ans
  - Suivi pendant 3 ans
  - Un site internet : [www.observatoire-ratio.org](http://www.observatoire-ratio.org)
  - Comité de validation des évènements

# Affections déclarées dans le cadre de RATIO

Soit une infection opportuniste :

- Tuberculose ou Mycob. atypique
- Mycose systémique
- Listériose
- Légionellose
- Salmonellose
- Parasitose opportuniste
- Virose opportuniste
- Ou tout autre infection opportuniste

Soit une infection bactérienne grave nécessitant une hospitalisation

- septicémie
  - arthrite septique
  - fasciite nécrosante
  - méningite
- Soit un lymphome

# Et ensuite ?

- Chaque cas d'infection opportuniste et de lymphome sera suivi pendant 3 ans
- Etude cas-témoin
  - 2 Témoins appariés sur âge, sexe, service, maladie sous-jacente
    - 1 traité ou ayant été traité par Anti-TNF $\alpha$
    - 1 non traité par Anti-TNF $\alpha$
- Indemnisation de 100 euro par témoin

# Premières données de l'Observatoire RATIO

Février 2004 – Juin 2005

- **486 centres** participants

Médecine interne (124)

Rhumatologie (67)

Pneumologie (48)

Réanimation (25)

Infectiologie (20)

Gastro-entérologie (72)

Pédiatrie (50)

Hémato/Oncologie (32)

Dermatologie (48)

## **100 évènements déclarés**

- 44 inf. bactériennes graves
- 46 infections opportunistes
- 10 lymphomes

-Adalimumab 22 % (23 %)

-Infliximab 42 % (50 %)

-Etanercept 31 % (37 %)

# Résultats : caractéristiques

## 01-06-05

	Infections bactériennes N = 44	Infections opportunistes N = 46*	Lymphome N = 10
Sexe	15 H 27 F	13 H/32 F	8H/2 F
Sous anti-TNF lors de l'affection	37 (84 %)	36 (82 %)	7
Maladie sous- jacente	Crohn = 2 PR = 33 Spo = 8 PAN = 1	Crohn : 3, RCH : 2 PR = 31 Spo = 8 Autres : 3**	Crohn = 1 PR = 7 Spo = 1 Sjogren = 2

\*Un patient a présenté 2 IO

\*\* PAN=1, psoriasis=1, pyoderma gangrenosum=1



# Résultats 06-05 : Traitement IS

	Infections bactériennes N = 44	Infections opportunistes N = 46	Lymphome N = 10
Corticoïdes	33	35	6
Méthotrexate (5 dernières années)	29	27	8
Azathioprine (5 dernières années)	5	7	1
Anti-TNF	Adalimumab: 7 Etanercept : 24 Infliximab : 19	Adalimumab: 15 Etanercept : 8 Infliximab : 23	Adalimumab: 1 Etanercept : 5 Infliximab : 6

# Les infections bactériennes graves

- 21 : Ostéo-arthrites (dont 11 avec septicémie, 11 sur matériel)
- 15 : Septicémies (abcès intra-abdominal, épidural, endocardite)
- 4 : Fasciites (dont une avec septicémie)
- 4 : Données en attente de validation

## **Germes : cocci à Gram + : 75%**

- 25 : Staphylocoque doré
- 5 : Streptocoque
- 5 : E. Coli
- 9 : Autre (2), en attente (7)

Délai survenue 67 semaines [1-312]

Age : 54 ans (15 ; 75)

Hospitalisation en réanimation : 27 % (12)

Décès : 4,5 % (2 personnes)

# Infections opportunistes n = 46

- 17 mycobactériose dont **15 tuberculoses**
- 12 viroses (zonas = 6, CMV= 4 , varicelle= 1)
- **9 légionelloses**
- 2 aspergillose (digestive, cutanée)
- 2 pneumocystoses (dont 1 patient VIH +)\*
- 2 nocardioses (sous cutanée ; pulmonaire)
- 1 salmonellose (*S. enteritidis*)
- 1 suspicion de LEMP\*\*

- Délai début TTT- symptômes : 53,2 semaines (2-192)
- Age : 54 ans (13 ; 83)
- 18 % d'hospitalisations en réanimation (8/46)
- Décès : 2 personnes

# Lymphomes

**Lymphome : 10 validés**

- Maladie de Hodgkin : 3
- Lymphome non Hodgkinien : 7
  - dont lymphome B diffus à grandes cellules : 4
  - dont lymphome T : 2
  - dont lymphome muqueux de type MALT : 1

**Hospitalisation en réanimation : 1**

**Décès : 3**

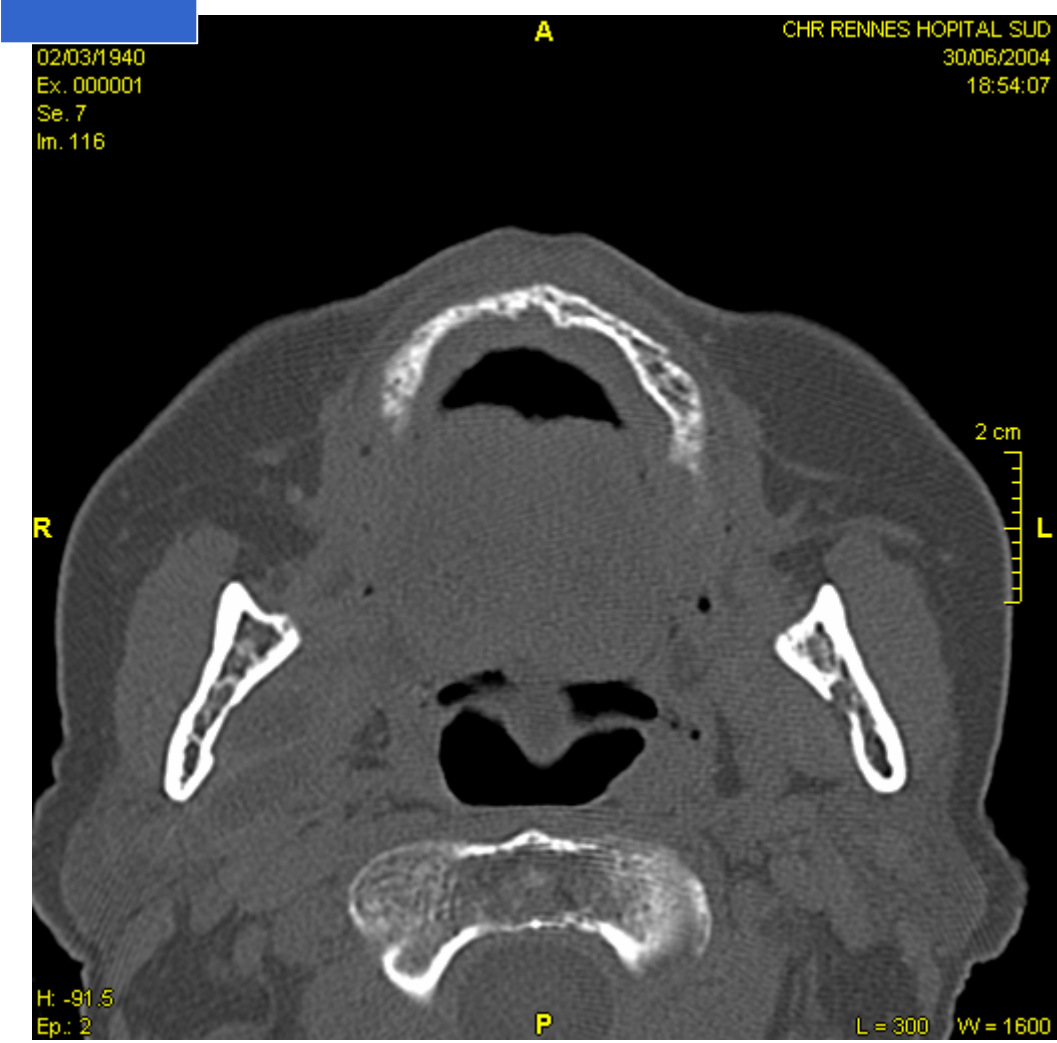
# Infection grave et Infliximab

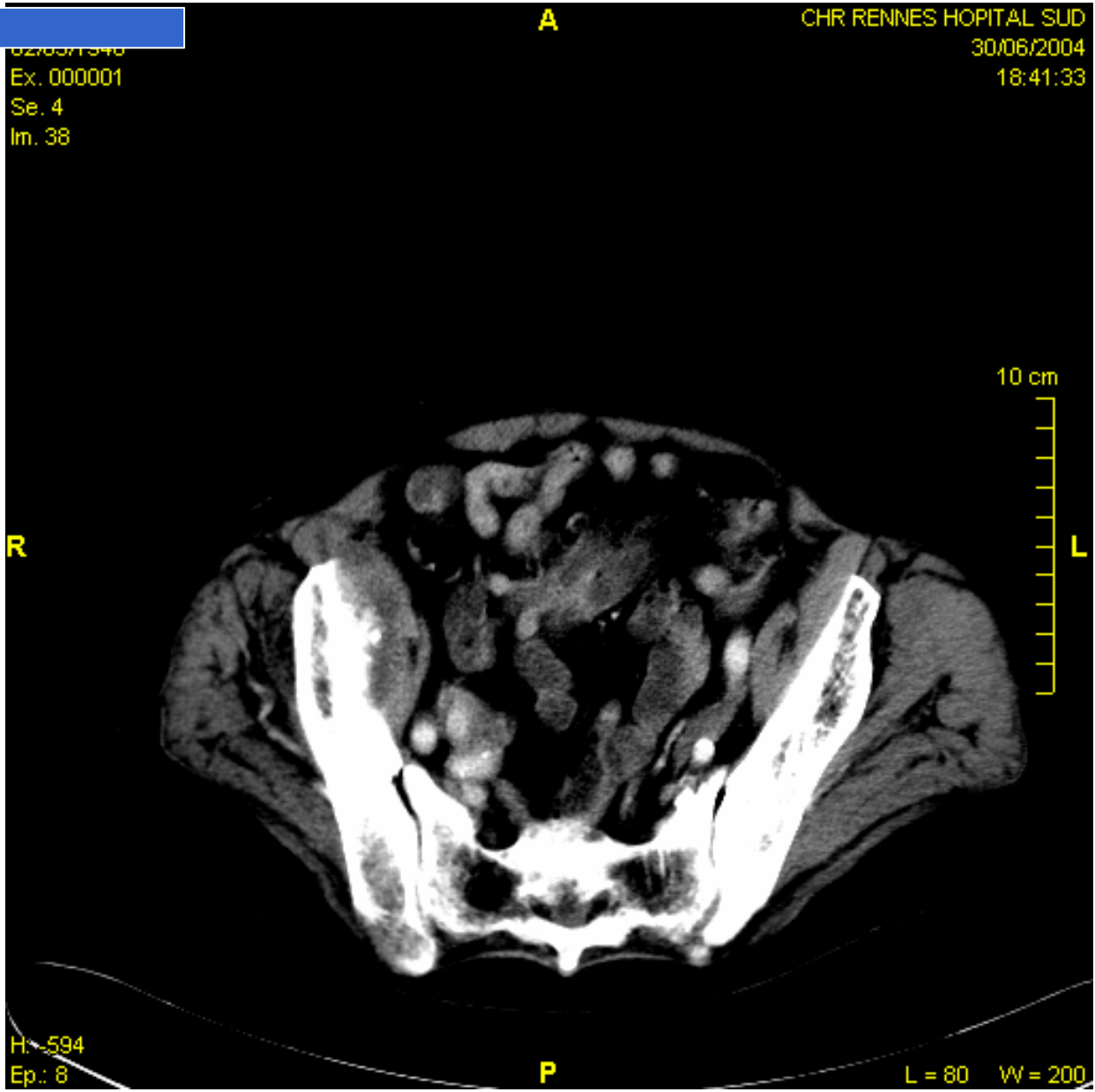
## Madame C.M.

- PR traitée depuis 1989 par corticoïdes
- 2003 introduction de l'infliximab
  - Erysipèle de jambe
  - Furonculose
  - Bursite à Streptocoque B
- Dernière injection mars 2004
- PTH droite 2001
- Exérèse nodule rhumatoïde coude gauche mars 2004

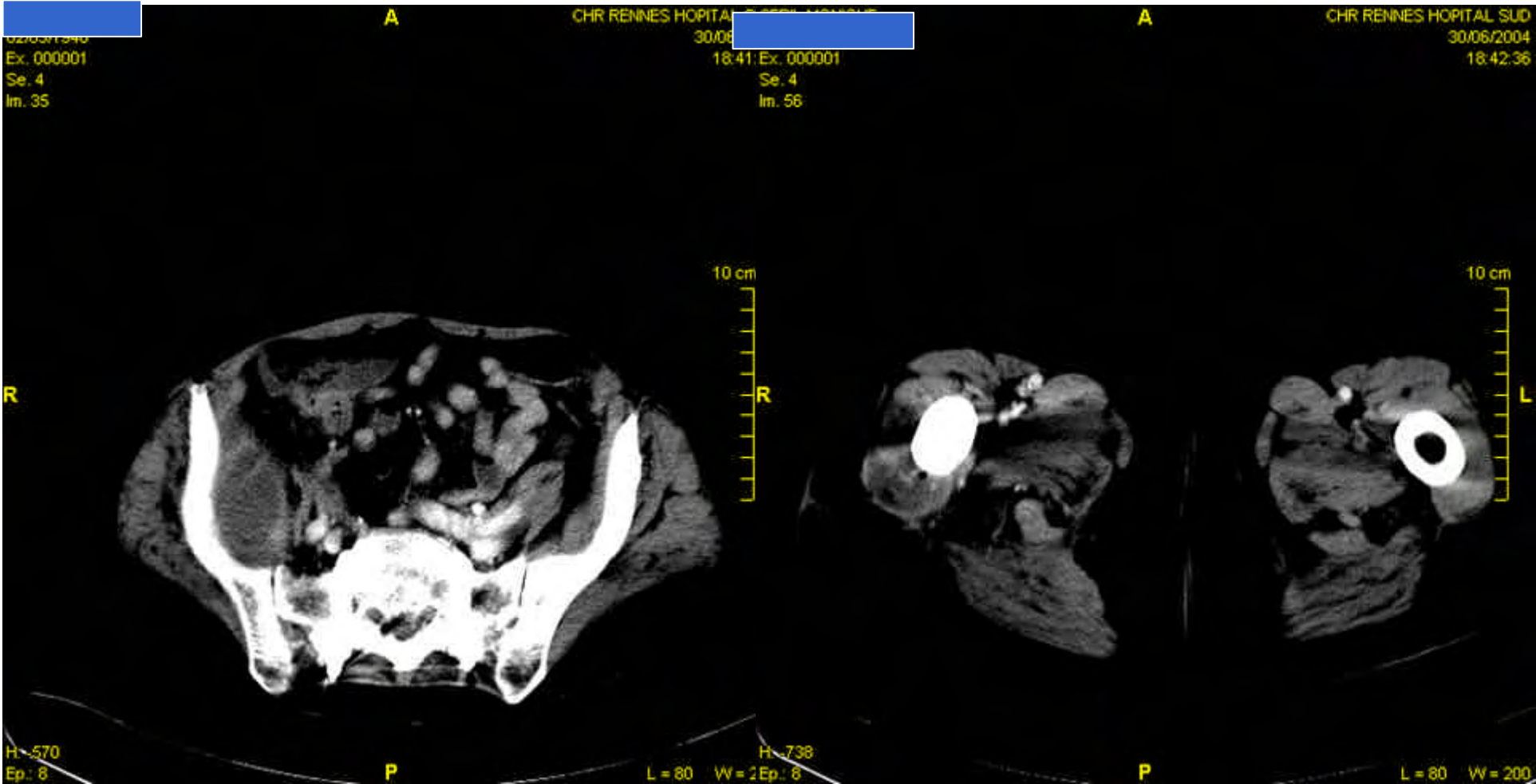
# Madame CM (suite)

- Mi-juin : douleurs de l'hémiface droite.  
Consultation odontologique non contributive
- 28 juin 2004 :
  - Syndrome fébrile + impotence fonctionnelle totale de la hanche droite
  - Hémocultures positives à Streptocoque oralis
  - Crépitation à la palpation de la cuisse droite
  - Etat de choc infectieux









# Madame C.M (2)

- Intervention chirurgicale 1er juillet
  - Abscesses diffusant en dessous de l'extrémité inférieure de la pièce fémorale de la prothèse, remontant le long de celle-ci et dans la gaine du psoas
  - Prélèvements per-opératoires + *St. Oralis*
  - Lavage et traitement amoxicilline-gentamicine
- Août /septembre 2004
  - Décollement des fascia, abcès hanche droite
  - Ablation de la prothèse

# Conclusions

- 100 événements colligés dans Ratio en 15 mois
- Fréquence des infections bactériennes graves, notamment staphylococciques (septicémie, ostéo-arthrite) avec 2 décès
- Incidence importante de tuberculoses malgré les recommandations, Légionelloses
- Poursuivre l'enquête cas témoin pour affiner le « sur-risque » lié à l'utilisation des anti-TNF $\alpha$